



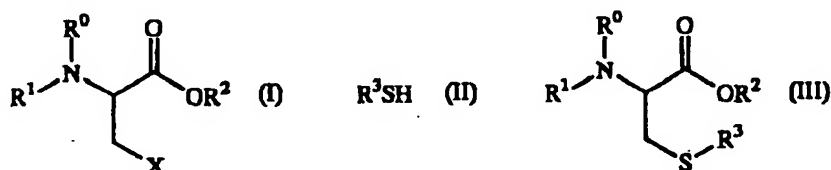
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <b>C07C 323/58, 319/14, B01J 31/02 //</b> <b>C07M 7:00</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO98/30538</b>  (43) 国際公開日 1998年7月16日(16.07.98)
(21) 国際出願番号 <b>PCT/JP98/00101</b>  (22) 国際出願日 1998年1月14日(14.01.98)  (30) 優先権データ 特願平9/17342 1997年1月14日(14.01.97) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 近藤武志(KONDO, Takeshi)[JP/JP] 〒676 兵庫県高砂市高砂町沖浜町4丁目2番22号 Hyogo, (JP) 西山 章(NISHIYAMA, Akira)[JP/JP] 〒655 兵庫県神戸市垂水区塩谷町6丁目31番17号 三育荘 Hyogo, (JP) 上山 昇(UEYAMA, Noboru)[JP/JP] 〒651-12 兵庫県神戸市北区小倉台6丁目15番3号 Hyogo, (JP) 村尾 博(MURAO, Hiroshi)[JP/JP] 〒676 兵庫県高砂市西畑1丁目12番30号 Hyogo, (JP)		真鍋 肇(MANABE, Hajime)[JP/JP] 〒676 兵庫県高砂市高砂町浜田町2丁目7番52号501号室 Hyogo, (JP) 上田恭義(UEDA, Yasuyoshi)[JP/JP] 〒671-12 兵庫県姫路市網干区和久140番15号 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)  (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: <b>PROCESS FOR PRODUCING CYSTEINE DERIVATIVES</b>  (54) 発明の名称 システイン誘導体の製造方法  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  R^0 \\    \\  R^1-N-CH-C(=O)OR^2 \\    \\  CH_2-X  \end{array}  \quad (I)  </math> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^3SH \quad (II)</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  R^0 \\    \\  R^1-N-CH-C(=O)OR^2 \\    \\  CH_2-S-R^3  \end{array}  \quad (III)  </math> </div> </div> (57) Abstract A process for producing cysteine derivatives having especially high optical purities economically advantageously at a high production efficiency even on an industrial scale. The process for producing cysteine derivatives represented by general formula (III) (wherein R <sup>0</sup> represents hydrogen or an amino-protecting group like R <sup>1</sup> ; R <sup>1</sup> represents an amino-protecting group; R <sup>2</sup> represents a carboxyl-protecting group; and R <sup>3</sup> represents C <sub>1-7</sub> alkyl, C <sub>6-10</sub> aryl, or C <sub>7-10</sub> aralkyl) is one which comprises reacting an amino acid derivative represented by general formula (I) (wherein R <sup>1</sup> , R <sup>0</sup> , and R <sup>2</sup> are each as defined above; and X represents a leaving group) with a thiol compound represented by general formula (II) (wherein R <sup>3</sup> is as defined above), wherein the reaction is conducted in an organic reaction medium in the presence of a base and water.		

(57) 要約

本発明の目的は、経済的に有利であり、工業的な規模においても生産効率が高く、特に光学純度が高いシステイン誘導体の製造方法を提供することである。

本発明は、下記一般式 (I) (式中、 $R^1$  は、アミノ保護基を表し、 $R^0$  は、水素原子を表すか又は  $R^1$  と共にアミノ基保護基を表し、 $R^2$  は、カルボキシル保護基を表し、 $X$  は、脱離基を表す。) で表されるアミノ酸誘導体を、下記一般式 (II) (式中、 $R^3$  は、炭素数 1~7 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基又は炭素数 7~10 のアラルキル基を表す。) で表されるチオール化合物と反応させ、下記一般式 (III) (式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、前記と同じ。) で表されるシステイン誘導体を製造する方法において、有機反応溶媒中、塩基及び水の存在下にて反応を行うシステイン誘導体の製造方法である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

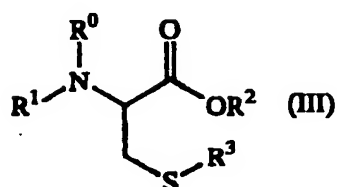
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ		ラヴィア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NO	ノルウェー		
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CN	中国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SK	スロヴァキア		
EE	エストニア	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン						

## 明細書

## システイン誘導体の製造方法

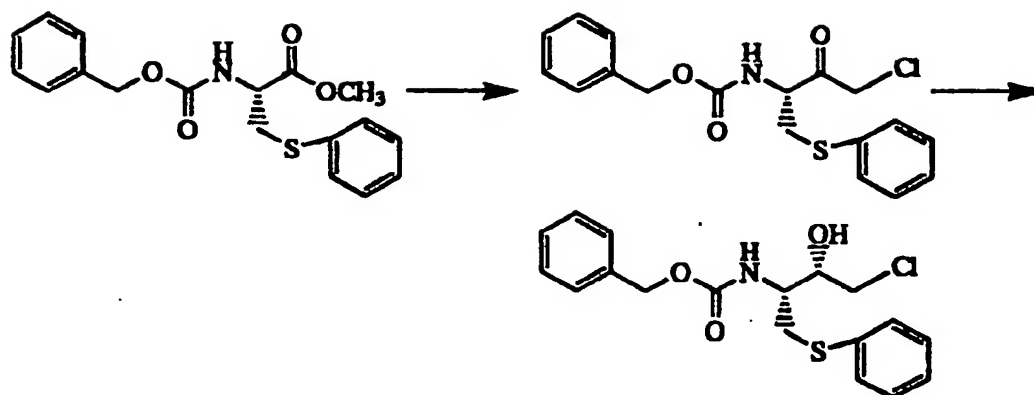
## 技術分野

本発明は、下記一般式 (III) ;



(式中、R¹ は、アミノ基保護基を表し、R⁰ は、水素原子を表すか又はR¹ と共にアミノ基保護基を表し、R² は、カルボキシ基保護基を表し、R³ は、炭素数1～7のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又は炭素数7～10のアラルキル基を表す。) で表されるシステイン誘導体 (以下「システイン誘導体 (III)」という) の製造方法に関する。

本発明により得られるシステイン誘導体 (III) は、HIV-プロテアーゼ阻害剤の中間体の原料として重要な化合物であり、WO 96/23756号、EP 604185 A1号等に記載されているように、例えば、次のスキームの反応原料として有用である。



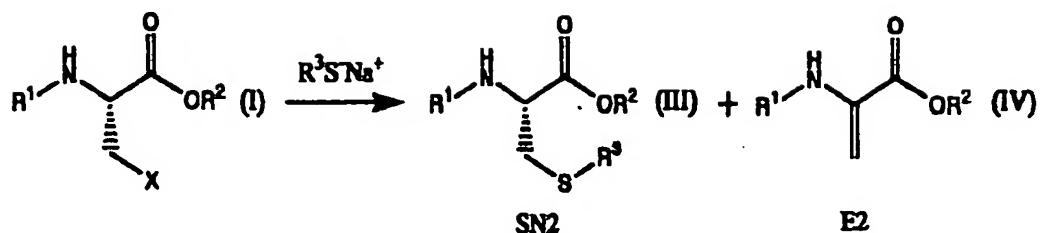
### 背景技術

従来、上記システイン誘導体（I I I）の製造方法としては、アミノ基及びカルボキシル基が保護された化合物に、 $R^1$  S基を導入する方法、例えば、セリン誘導体の水酸基を、脱離基に変換後、置換反応を行う方法（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.）、28巻、6069頁（1987年）、イビデム（Ibid.）、34巻、6607頁（1993年）、EP 604185 A1号）等が知られている。

しかし、この方法は、いずれの場合も、セリン誘導体の水酸基を、スルホニルオキシ基に変換後、無水のN，N-ジメチルホルムアミド中で、チオールナトリウム塩と、置換反応させるものである。いずれの文献等にも、この方法において副生する不純物に関する記載はないが、我々が検討した結果、この方法においては、目的とする置換反応と競争的に、塩基として作用するチオールナトリウム塩又はその由来物によって、カルボニル基の $\alpha$ 位水素の引き抜きや引き続くE2脱離が引き起こされる結果、下記一般式（I V）で表されるデヒドロアラニン誘導体（以下「デヒドロアラニン誘導体（I V）」という）を生じ、収率が低下する等の問題がある事を見出した。

目的とするシステイン誘導体（I I I）が光学活性体である場合には、場合によっては、生じたデヒドロアラニン誘導体（I V）に、更にチオールがマイケル付加し、目的とするシステイン誘導体（I I I）の光学純度の低下を引き起こす

問題を生じる事も見い出した。



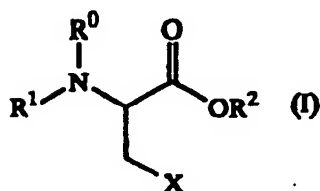
式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、前記と同じ。Xは、脱離基を表す。

また、反応に使用するチオール塩の調製方法としては、無水条件下で、水素化ナトリウムや水素化カリウムを使用する方法等が用いられてきたが、取り扱いの観点から、工業的に適した方法とはいいがたいものであった。

本発明は、上記に鑑み、経済的に有利であり、工業的な規模においても生産効率が高く、特に光学純度が高いシステイン誘導体の製造方法を提供することを目的とするものである。

#### 発明の要約

本発明の要旨は、下記一般式 (I) ；



(式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び Xは、前記と同じ。) で表されるアミノ酸誘導体を、下記一般式 (II) ；



(式中、 $R^3$  は、前記と同じ。) で表されるチオール化合物と反応させ、上記シ

ステイン誘導体 (I I I) を製造する方法において、有機反応溶媒中、塩基及び水の存在下にて反応を行い、システイン誘導体を製造するところにある。

#### 発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

本発明においては、上記一般式 (I) で表されるアミノ酸誘導体 (以下「アミノ酸誘導体 (I)」という) を、上記一般式 (I I) で表されるチオール化合物 (以下「チオール化合物 (I I)」という) と反応させ、上記システイン誘導体 (I I I) を製造する。

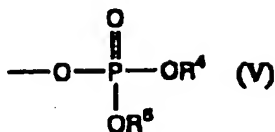
上記  $R^1$  は、アミノ基保護基である。上記アミノ基保護基としては、当該置換反応に対してアミノ基を保護する効果を持つものであれば特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS second edition)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (JOHN WILEY & SONS) 出版 (1991年) に記載されている保護基から選ぶことができる。なかでも、取り扱いの容易さ、安価等の観点から、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好ましい。

上記  $R^0$  は、普通は水素原子であるが、上記アミノ基保護基がフタロイル基等の場合は、上記  $R^1$  と共にアミノ基保護基を表す。

上記  $R^2$  は、カルボキシ基保護基である。上記カルボキシ基保護基としては、当該置換反応に対してカルボキシ基を保護する効果を持つものであれば特に限定されず、例えば、上記  $R^1$  において取り上げられた成書に記載されている保護基から選ぶことができ、例えば、エステル型保護基等を使用することが好ましく、特に、低級アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基等が好ましい。

上記  $X$  は、脱離基である。上記脱離基としては特に限定されず、例えば、メシルオキシ基等の炭素数1～10のアルキルスルホニルオキシ基；トシルオキシ基等の炭素数6～10のアリールスルホニルオキシ基；炭素数7～10のアラルキルスルホニルオキシ基；アセチルオキシ基、トリハロアセチルオキシ基、下記一

般式 (V) ;



(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基又は炭素数 7～10 のアラルキル基を表す。) で表されるホスホリル基等を挙げることができる。なかでも、調製の容易さ、安価等の観点から、トシルオキシ基、メシルオキシ基等が好ましい。

使用する塩基としては特に限定されないが、実用面より、安価な塩基が好ましく、例えば、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩、りん酸水素塩、pH緩衝剤等の塩基を挙げることができ、カウンターカチオン種としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等の金属類；アンモニウム等を挙げることができる。なかでも、 $S_N2$  反応選択性を向上させる観点から、あるいは実用性の面より、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、pH緩衝剤等が好ましい。

上記塩基の使用量は、上記アミノ酸誘導体 (I) 1 モルに対し、少なくとも 1 モル以上、好ましくは、1～2 モルの範囲であることが好ましく、後述のように、反応時の pH が 3～11 となるように、使用量を設定することが望ましい。

チオール化合物 (II) としては特に限定されず、例えば、アルキル基の炭素数が 1～7 のアルキルメルカプタン、アリール基の炭素数が 6～10 のアリールメルカプタン、アラルキル基の炭素数が 7～10 のアラルキルメルカプタン等を挙げることができる。好ましくは、メチルメルカプタン、フェニルメルカプタンである。

反応温度は、目的とする化合物により異なるが、反応液が固化しない温度域であればよく、 $S_N2$  反応選択性の面から、50℃以下が好ましく、より好ましくは、0～30℃である。

反応時間は、条件にもよるが、通常、1～30 時間である。

反応時間の延長による著しい光学純度の低下が認められないので、例えば、10時間以上の反応時間であっても、好適な結果を得ることができる。

反応時のpHは、使用するチオール化合物(I I)のpKa、上記アミノ酸誘導体(I)中の保護基の安定性等を考慮して設定されるが、通常、チオール化合物がチオール塩として安定に存在する範囲が好ましく、例えば、pH3以上が好ましい。また、高いSN2反応選択性を得るためには、pH11以下が好ましい。従って、本発明におけるpHは、全反応過程を通じて3～11に維持することが好ましく、より好ましくは、3～10の範囲に維持する。反応の進行と共にpHは酸性に移行するので、初発pHはアルカリ側に設定することが好ましい。

なお、本発明で使用されるチオール化合物(I I)は、酸化反応により、ジスルフィド体を副生し、更に、その副生は、高pH域で加速される傾向があるため、窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。また、上記ジスルフィド体の副生を抑制するために、当該反応を前述の好適なpH範囲内の、比較的低いpH域で行ってもよいし、場合によっては、一般に使用される酸化防止剤を共存させてもよい。

本発明に使用する有機反応溶媒には、

(1) 水と均一相を生じる有機反応溶媒を使用する場合、

(2) 水と多相系を生じる有機反応溶媒を使用する場合

がある。以上述べた反応系は、いずれの場合にも適用される。

(1)の態様においては、水と均一相を生じる有機反応溶媒中、塩基及び水の存在下にて反応を行う。

水の使用量は特に限定されないが、実用的な反応速度を保つために、有機反応溶媒に対して、容量比で、5倍以下であることが好ましい。また、出発物質のアミノ酸誘導体(I)がD体又はL体を主成分とする光学活性体である場合には、E2脱離及びそれに引き続く上記チオール化合物(I I)のマイケル付加による光学純度の低下を抑制するために、水の使用量は、有機反応溶媒に対して、容量比で、1/50倍以上であるが好ましい。すなわち、水の使用量は、有機反応溶媒に対して、容量比で、1/50～5倍であることが好ましく、通常、1/20～5倍で用いられる。



有機反応溶媒としては、水と均一相を生じる有機溶媒であれば特に限定されず、例えば、アセトン等のケトン類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の高極性非プロトン性溶媒等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。特に、出発物質のアミノ酸誘導体（I）がD体又はL体を主成分とする光学活性体である場合には、光学純度の低下を抑制するために、N、N-ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドのうち少なくとも1種を含有する有機反応溶媒を用いることが好ましい。

（1）の態様における好ましい反応の操作手順を、以下に説明する。

（1）の態様においては、まず、上記塩基と上記アミノ酸誘導体（I）との副反応を抑えるために、通常、あらかじめ、上記チオール化合物（II）と上記塩基を反応させてチオール塩を生成させておくことが好ましい。

引き続いて上記アミノ酸誘導体（I）との反応を行う。この場合、例えば、①上記アミノ酸誘導体（I）の溶液に、上記チオール化合物（II）塩の溶液をゆっくり添加する方法；②上記チオール化合物（II）塩の溶液に、上記アミノ酸誘導体（I）又は上記アミノ酸誘導体（I）の溶液を速やかに添加する方法等を用いることができるが、いずれの場合も好適な結果を与えることができる。

上記アミノ酸誘導体（I）の溶液の溶媒としては、有機反応溶媒又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができ、上記チオール化合物（II）塩の溶液の溶媒としては、水又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。

（2）の態様である水と多相系を生じる有機反応溶媒中、塩基及び水の存在下にて反応を行うシステイン誘導体の製造方法について述べる。

水と有機溶媒の容量比は、実用面から、1：100～10：1が好ましい。塩基の種類、使用量は前述に同じである。

上記有機反応溶媒としては、水と多相系を生じる有機溶媒であれば特に限定されず、例えば、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；メチルイソブチルケトン等のケトン類等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。なかでも、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハ

ロゲン化炭化水素類は、出発物質のアミノ酸誘導体がD体又はL体を主成分とする光学活性体である場合には、S<sub>N</sub>2反応選択性を向上させるので、好ましい。

また、(2)の態様においては、相間移動触媒を使用することが好ましい。

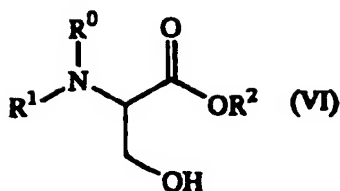
上記相間移動触媒としては特に限定されず、例えば、アンモニウム塩、ホスホニウム塩等種々のものを使用することができるが、入手の容易さ、価格等の実用性の面、好適な反応速度等の観点より、ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド及びテトラブチルホスホニウムブロマイドからなる群より選択された少なくとも1種であることが好ましい。

(2)の態様の操作は、例えば、①上記アミノ酸誘導体(I)の溶液、又は、上記アミノ酸誘導体(I)及び上記相間移動触媒の溶液に、上記チオール化合物(II)塩の溶液を添加する方法；②上記アミノ酸誘導体(I)及び上記チオール化合物(II)の溶液、又は、上記アミノ酸誘導体(I)、上記チオール化合物(II)及び上記相間移動触媒の溶液に、上記塩基又は上記塩基の溶液を添加する方法；③上記チオール化合物(II)及び上記塩基の溶液、又は、上記チオール化合物(II)、上記塩基及び上記相間移動触媒の溶液に、上記アミノ酸誘導体(I)又は上記アミノ酸誘導体(I)の溶液を添加する方法等を用いることができるが、いずれの場合も好適な結果を与えることができる。

上記アミノ酸誘導体(I)の溶液の溶媒としては、有機反応溶媒又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができ、上記チオール化合物(II)塩の溶液の溶媒としては、水又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができ、上記アミノ酸誘導体(I)及び上記チオール化合物(II)の溶液の溶媒としては、有機反応溶媒又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができ、上記塩基の溶液の溶媒としては、水又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができ、上記チオール化合物(II)及び上記塩基の溶液の溶媒としては、水又は有機反応溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。

このようにして製造される本発明の目的化合物であるシステイン誘導体(III)は、引き続き、抽出、晶析等の一般的な分離操作により採取される。

アミノ酸誘導体(I)は、例えば、一般式(VI)：



(式中、 $\text{R}^1$  は、アミノ基保護基を表し、 $\text{R}^0$  は、水素原子を表すか又は $\text{R}^1$  と共にアミノ基保護基を表し、 $\text{R}^2$  は、カルボキシル基保護基を表す。) で表されるセリン誘導体 (以下「セリン誘導体 (VI)」という) のOH基に脱離基Xを導入して調製することができる。前述の脱離基の導入には、各々対応する酸クロライド等を用いるのがよい。具体例としては、メタンスルホニルクロライド等のアルキルスルホニルクロライド、トシルクロライド、アリールスルホニルクロライド、アラルキルスルホニルクロライド、アセチルクロライド、トリハロアセチルクロライド等である。

この場合の溶媒は、特に限定はなく、単一あるいは混合溶媒が使用でき、本発明で使用する有機反応溶媒も使用することができる。特に、セリン誘導体 (VI) がD-体又はL-体を主成分とする光学活性体である場合には、光学純度の低下や副反応を抑制するために、塩化メチレン、トルエン及びクロロベンゼンからなる群より選択された少なくとも1種を含有するものであることが好ましい。

また、脱離基、チオール化合物、溶媒の組合せが特定の場合において、例えば、脱離基がメルキオキシ基、チオール化合物 (II) がチオフェノール、溶媒が塩化メチレン、トルエン及びクロロベンゼンからなる群より選択された少なくとも1種を含有するものである場合においては、セリン誘導体 (VI) に脱離基を導入し、続いてチオール化合物 (II) と反応させてシステイン誘導体 (III) を製造する操作を、アミノ酸誘導体 (I) を単離することなく行うことができる。

本発明のシステイン誘導体の製造方法は、安価で取り扱いやすい塩基を使用し、また、副反応を抑制し、 $\text{S}_\text{N}2$  反応選択性を良好に保つことにより、目的化合物の収量を向上させることができ、工業的に優れた製造方法であり、更に、光学活性体であるシステイン誘導体 (III) の製造においては、生成物の光学純度の

低下を抑制することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例中、N-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-L-システインメチルエステルの光学純度は、光学異性体分離用HPLCカラム(CHIRALPAK AD、ダイセル化学工業社製)にて分析を行い、SN2反応とE2反応の選択比は、以下の式により、計算を行った。

反応選択性 = SN2反応 : E2反応

$$= (L - D) / (L + D + A) : (D \times 2 + A) / (L + D + A)$$

式中、Lは、N-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-L-システインメチルエステルの収率を、Dは、N-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-D-システインメチルエステルの収率を、Aは、N-ベンジルオキシカルボニルデヒドロアラニンメチルエステルの収率をそれぞれ表す。

#### 実施例1

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール411mgに、1N-水酸化ナトリウム水3.62mlを加え、30分間攪拌を行った後、N,N-ジメチルホルムアミド5mlを加え、溶液を約0℃に冷却した。その溶液に、N-ベンジルオキシカルボニル-O-メシル-L-セリンメチルエステル(以下「メシル体」という)971mgを加え、N,N-ジメチルホルムアミド10mlで洗い込み、22時間反応させた。得られた反応液をHPLCで分析した結果、N-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-L-システインメチルエステル(以下「S-フェニル-L-システイン誘導体」という)の収量は937mg(収率93%)、N-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-D-システインメチルエステル(以下「S-フェニル-D-システイン誘導体」という)の収量は56mg(収率5%)、光学純度は88.8%eeであった。また、N-ベンジルオ

キシカルボニルデヒドロアラニン メチルエステル（以下「デヒドロアラニン誘導体」という）の収率は0.4%であり、 $SN2:E2=88:12$ であった。

### 実施例2

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール1277mgに、蒸留水15ml、重曹885mgを加え、30分間攪拌を行った後、N,N-ジメチルホルムアミド、10mlを加え、溶液を20℃に保持した。このとき、溶液のpHは7.9であった。その溶液に、メシル体2910mgを加え、N,N-ジメチルホルムアミド5mlで洗い込んだ。反応の進行と共に、白色固体が析出した。20時間反応させた後、得られた反応液をHPLCで分析した結果、S-フェニル-L-システイン誘導体の収量は2894mg（収率96%）、S-フェニル-D-システイン誘導体の収量は128mg（収率4%）、光学純度は91.5% eeであった。また、デヒドロアラニン誘導体は検出されず、 $SN2:E2=92:8$ であった。

### 実施例3

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール449mgに、1N-水酸化ナトリウム水3.83mlと蒸留水1.5mlを加え、30分間攪拌を行った後、N,N-ジメチルホルムアミド5mlを加え、溶液を20℃に保持した。このとき、溶液のpHは、8.8であった。その溶液に、メシル体973mgを加えた。反応の進行と共に、白色固体が析出した。15時間、反応させた後、蒸留水2mlを加えた。この時、溶液のpHは8.1であった。ここで、反応スラリーの極少量を抜き出し、HPLCで分析した結果、デヒドロアラニン誘導体は検出されず、S-フェニル-L-システイン誘導体及びS-フェニル-D-システイン誘導体の合計モル数と、メシル体のモル数との比が99:1であり、光学純度は92.1% eeであった。その後、溶液を約0℃に冷却し、30分間攪拌を継続した後、濾過を行った。得られた固体のS-フェニル-L-システイン誘導体の純分の収量は936mg（収率92%）、光学純度は91.9% eeであった。

得られたN-ベンジルオキシカルボニル-S-フェニル-L-システイン メ

チルエステルの400MHz核磁気共鳴スペクトル(CDCL<sub>3</sub>、TMS内部標準)は、 $\delta$ : 3.36-3.45 (2H、m)、3.53 (3H、s)、4.61-4.65 (1H、m)、5.03-5.10 (2H、ABq、 $J=12.5$  Hz)、5.60-5.62 (1H、b)、7.17-7.45 (10H、m)であった。

#### 実施例4

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール346mgに、蒸留水1ml、重炭酸カリウム286mgを加え、30分間攪拌を行った後、N,N-ジメチルホルムアミド3mlを加え、溶液を20℃に保持した。その溶液に、N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリンメチルエステル931mgを加え、N,N-ジメチルホルムアミド2mlで洗い込んだ。反応液は、始終懸濁状態であった。17時間反応させた後、得られた反応液をHPLCで分析した結果、S-フェニル-L-システイン誘導体の収量は760mg (収率95%)、S-フェニル-D-システイン誘導体の収量は21mg (収率3%)、光学純度は94.5% eeであった。また、デヒドロアラニン誘導体は検出されず、SN2:E2=94:6であった。

#### 参考例1

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール399mgとN,N-ジメチルホルムアミド3mlとからなる溶液に、水素化ナトリウム(含量67.4%)125mgを加え、30分間攪拌を行った後、溶液を20℃に保持した。その溶液に、メシル体971mgを加え、N,N-ジメチルホルムアミド2mlで洗い込んだ。2時間経過した時点で、反応溶液の極少量を抜き出し、HPLCで分析した結果、出発メシル体は検出されず、S-フェニル-L-システイン誘導体及びS-フェニル-D-システイン誘導体の合計モル数と、デヒドロアラニン誘導体のモル数との比が89:11であり、光学純度は75.3% eeであった。合計20時間反応させた後、得られた反応液をHPLCで分析した。

その結果、S-フェニル-L-システイン誘導体の収量は557mg (収率

55%)、S-フェニル-D-システイン誘導体の収量は139mg(収率14%)、光学純度は60.1%eeであった。また、デヒドロアラニン誘導体の収率は22%であり、SN2:E2=46:54であった。

#### 実施例5

窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール374mg(メシル体に対し1.1当量)に、1N-水酸化ナトリウム水3.32ml(メシル体に対し1.1当量)と蒸留水2mlを加え、30分間攪拌を行った後、ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド47mg(メシル体に対し0.05当量)を加え、溶液を10℃に保持した。その溶液に、メシル体971mgとクロロベンゼン10mlとからなる溶液を一気に添加し、クロロベンゼン2mlで洗い込んだ。10℃で4時間反応させた後、冷却バスをはずし、徐々に反応液を室温とし、合計17.5時間反応を行った後、反応液を分析した。

その結果、S-フェニル-L-システイン誘導体の収量は886mg(収率88%)、S-フェニル-D-システイン誘導体の収量は40mg(収率4%)、光学純度は91.3%eeであった。また、デヒドロアラニン誘導体の収率は7%であり、SN2:E2=85:15であった。

#### 実施例6～13

表1の配合組成及び反応条件に変えたこと以外は実施例5と同様にして反応を行い、その結果を表2に示した。

表1

	有機溶媒		塩基		PhSH	相間移動触媒		添加物	添加方法 後で添加したもの	反応条件
	種類	量 <sup>1)</sup>	種類	当量 <sup>2)</sup>		種類 <sup>3)</sup>	当量 <sup>2)</sup>			
6	酢酸エチル	12	NaOH	1. 10	1. 10	BTBAC	0. 05	無し	メシル体+有機溶媒	25℃、16h
7	ジクロロベンゼン	10	NaOH	1. 20	1. 24	BTBAC	0. 05	無し	PhSH+NaOH+H <sub>2</sub> O	10℃、17h
8	塩化メチレン	10	NaOH	2. 20	2. 27	BTBAC	0. 05	無し	NaOH+H <sub>2</sub> O	0℃、12h
9	塩化メチレン/クロロベンゼン	5/5	NaOH	2. 20	2. 27	BTBAC	0. 05	無し	NaOH+H <sub>2</sub> O	0℃、12h
10	クロロベンゼン	5	NaHCO <sub>3</sub>	1. 10	1. 15	BTBAC	0. 05	無し	メシル体+有機溶媒	10℃、16h
11	クロロベンゼン	5	NaOH	1. 10	1. 15	TOMAC	0. 05	無し	メシル体+有機溶媒	10℃、3h
12	クロロベンゼン	5	NaOH	1. 10	1. 15	BTBAC	0. 05	NaCl(4.4当量)	メシル体+有機溶媒	10℃、9h
13	クロロベンゼン	5	NaOH	1. 10	1. 15	BTBAC	0. 05	NaF(0.05当量)	メシル体+有機溶媒	10℃、16h

実施例

1) メシル体 1g に対する溶媒量 (ml)      2) メシル体 1mol に対する mol 数  
 3) BTBAC: ベンジルトリアルアンモニウムクロライド      TOMAC: トリオクチルメルアルアンモニウムクロライド



表 2

	収 率 (%)					特記事項
	S-フェニル- L-シスチイン 誘導体	S-フェニル- D-シスチイン 誘導体	デヒドロ アラニン 誘導体	光学 純度 (%ee)	反応選択性 SN2 : E2	
6	81	7	2	85	83 : 17	
7	96	6	5	89	84 : 16	
8	83	1	5	98	93 : 7	
9	90	4	2	92	90 : 10	
10	90	4	6	92	86 : 14	
11	90	6	5	88	84 : 16	
12	88	4	6	92	86 : 14	
13	89	4	5	92	87 : 13	副生するフェニルシスチイン量が減少

実 施 例

## 実施例 14

窒素雰囲気下、室温にて、N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリンメチルエステル 2.82 g にトルエン 10 ml を加え、攪拌し溶解させた。攪拌下、その溶液に、メタンスルホニルクロリド 1.91 g、ピリジン 1.32 g を加え、溶液を約 30℃ に保持して約 12 時間反応させた。その後、室温にて、この溶液に酢酸エチル 20 ml を加えた後、水 10 ml、1 N 塩酸 10 ml、飽和重曹水 10 ml、15% 食塩水 10 ml で洗浄を行った。その後、有機相を減圧濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMF と略す）15 ml を加え、N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリンメチルエステル（以下、メシル体と略す）の DMF 溶液を調製した。一方、窒素雰囲気下、室温にて、チオフェノール 1.41 g に、蒸留水 15 ml、重曹 1.54 g を加え、30 分間攪拌を行った後、上記のメシル体溶液を加え、溶液を約 20℃ に保持した。反応の進行と共に、白色固体が析出した。約 20 時間、反応を行った後、反応液を分析した。

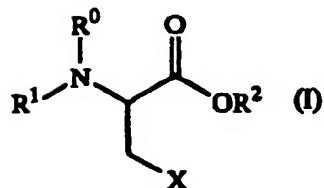
その結果、S-フェニル-L-システイン誘導体の収量は、3.50 g（収率 91%）、S-フェニル-D-システイン誘導体の収量は、0.18 g（収率 4.7%）、光学純度は、90.2% ee であった。また、デヒドロアラニン誘導体は検出されず、SN2 : E2 = 90 : 10 であった。

## 産業上の利用可能性

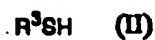
本発明のシステイン誘導体の製造方法は、上述の通りであるので、経済的に有利であり、工業的な規模においても生産効率が高く、特に光学純度が高い。

## 請求の範囲

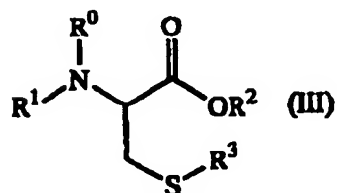
## 1. 下記一般式 (I) ;



(式中、 $\text{R}^1$  は、アミノ基保護基を表し、 $\text{R}^0$  は、水素原子を表すか又は $\text{R}^1$  と共にアミノ基保護基を表し、 $\text{R}^2$  は、カルボキシル基保護基を表し、 $\text{X}$  は、脱離基を表す。) で表されるアミノ酸誘導体を、下記一般式 (II) ;



(式中、 $\text{R}^3$  は、炭素数1~7のアルキル基、炭素数6~10のアリール基又は炭素数7~10のアラルキル基を表す。) で表されるチオール化合物と反応させ、下記一般式 (III) ;



(式中、 $\text{R}^0$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び $\text{R}^3$  は、前記と同じ。) で表されるシステイン誘導体を製造する方法において、有機反応溶媒中、塩基及び水の存在下にて反応を行うことを特徴とするシステイン誘導体の製造方法。

2. 塩基は、金属又はアンモニウム類の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩若しくはりん酸水素塩である請求項1記載のシステイン誘導体の製造方法。

3. 塩基は、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムからなる群より選択された少なくとも1種である請求項2記載のシステイン誘導体の製造方法。

4. 反応時のpHは、3～11である請求項1、2又は3記載のシステイン誘導体の製造方法。

5. Xは、炭素数1～10のアルキルスルホニルオキシ基、炭素数6～10のアリールスルホニルオキシ基、又は、炭素数7～10のアラルキルスルホニルオキシ基である請求項1、2、3又は4記載のシステイン誘導体の製造方法。

6. Xは、トシルオキシ基又はメシルオキシ基である請求項5記載のシステイン誘導体の製造方法。

7.  $R^3$  は、フェニル基である請求項1、2、3、4、5又は6記載のシステイン誘導体の製造方法。

8.  $R^2$  は、メチル基である請求項1、2、3、4、5、6又は7記載のシステイン誘導体の製造方法。

9.  $R^1$  は、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、又は、エトキシカルボニル基である請求項1、2、3、4、5、6、7又は8記載のシステイン誘導体の製造方法。

10. 一般式(I)で表されるアミノ酸誘導体は、D体又はL体の光学活性体である請求項1、2、3、4、5、6、7、8又は9記載のシステイン誘導体の

製造方法。

11. 有機反応溶媒は、水と均一相を生じる溶媒である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10記載のシステイン誘導体の製造方法。

12. 水の使用量は、有機反応溶媒に対して、容量比で、5倍以下である請求項11記載のシステイン誘導体の製造方法。

13. 有機反応溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドのうち少なくとも1種を含有するものである請求項11又は12記載のシステイン誘導体の製造方法。

14.  $R^1$  は、ベンジルオキシカルボニル基であり、 $R^2$  は、メチル基であり、 $R^3$  は、フェニル基であり、有機反応溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドを含有するものであり、水の使用量は、前記有機反応溶媒に対して、容量比で、1/20～5倍である請求項11、12又は13記載のシステイン誘導体の製造方法。

15. 有機反応溶媒は、水と多相系を生じる溶媒である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10記載のシステイン誘導体の製造方法。

16. 水と有機反応溶媒との容量比は、1:100～10:1である請求項15記載のシステイン誘導体の製造方法。

17. 有機反応溶媒は、ハロゲン化炭化水素類である請求項15又は16記載のシステイン誘導体の製造方法。

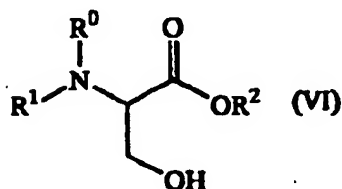
18. 有機反応溶媒は、塩化メチレン、クロロベンゼン及びジクロロベンゼンからなる群より選択された少なくとも1種である請求項17記載のシステイン誘

導体の製造方法。

19. 相間移動触媒を使用する請求項15、16、17又は18記載のシステム誘導体の製造方法。

20. 相間移動触媒は、ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド及びテトラブチルホスホニウムブロマイドからなる群より選択された少なくとも1種である請求項19記載のシステム誘導体の製造方法。

21. 一般式(I)で表されるアミノ酸誘導体を、下記一般式(VI)；



(式中、R¹ は、アミノ基保護基を表し、R⁰ は、水素原子を表すか又はR¹ と共にアミノ基保護基を表し、R² は、カルボキシ基保護基を表す。) で表されるセリン誘導体のOH基に脱離基Xを導入して調製する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20記載のシステム誘導体の製造方法。

22. 一般式(VI)で表されるセリン誘導体に脱離基Xを導入し、続いて一般式(II)で表されるチオール化合物と反応させて、一般式(III)で表されるシステム誘導体を製造する操作を、一般式(I)で表されるアミノ酸誘導体を単離せずに行う請求項21記載のシステム誘導体の製造方法。

23. 脱離基Xが、トシルオキシ基又はメシルオキシ基であり、一般式(II)

## 2 1

で表されるチオール化合物がチオフェノールであり、脱離基を導入する際の溶媒が、塩化メチレン、トルエン及びクロロベンゼンからなる群より選択された少なくとも1種を含有するものである請求項2 1又は2 2記載のシステイン誘導体の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00101

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C323/58, 319/14, B01J31/02 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C323/58, 319/14, B01J31/02 // C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-258158, A (Showa Denko K.K.), December 20, 1985 (20. 12. 85) (Family: none)	1-23
A	JP, 60-258159, A (Showa Denko K.K.), December 20, 1985 (20. 12. 85) (Family: none)	1-23
A	JP, 60-258161, A (Showa Denko K.K.), December 20, 1985 (20. 12. 85) (Family: none)	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
April 10, 1998 (10. 04. 98)Date of mailing of the international search report  
April 21, 1998 (21. 04. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00101

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07C323/58, 319/14, B01J31/02 // C07M7:00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07C323/58, 319/14, B01J31/02 // C07M7:00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 60-258158, A (昭和電工株式会社), 20. 12 月. 1985 (20. 12. 85) (ファミリーなし)	1-23
A	JP, 60-258159, A (昭和電工株式会社), 20. 12 月. 1985 (20. 12. 85) (ファミリーなし)	1-23
A	JP, 60-258161, A (昭和電工株式会社), 20. 12 月. 1985 (20. 12. 85) (ファミリーなし)	1-23
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10. 04. 98	国際調査報告の発送日 21.04.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子	4H 7419
	電話番号 03-3581-1101	内線 3444